

Тромботическая микроангиопатия у пациентов с трансплантированной почкой

Е.И. Прокопенко

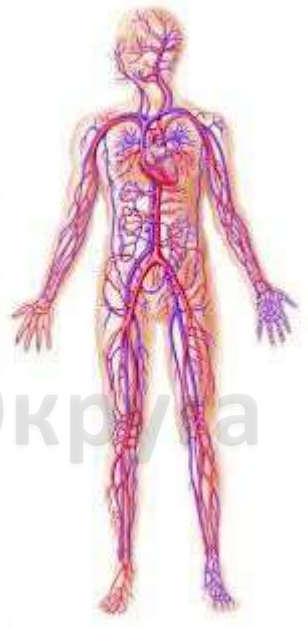
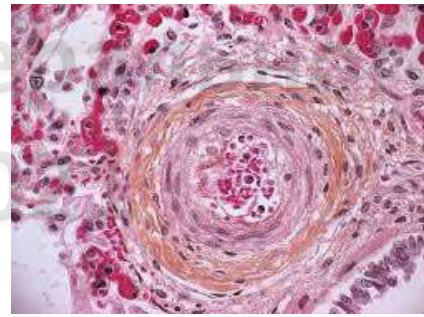
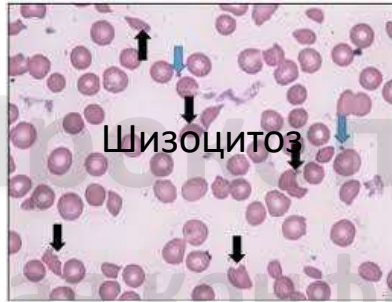
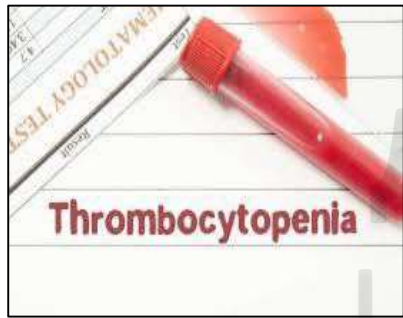
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва
Факультет усовершенствования врачей, кафедра трансплантологии,
нефрологии и искусственных органов
Отдел трансплантологии

I Региональная конференция РДО для Северо-Кавказского Федерального Округа
23-24 апреля 2021 г.

Тромботическая микроангиопатия (ТМА)

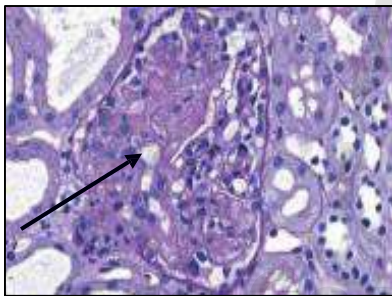
ТМА – это клинико-морфологический синдром, характеризующийся

- триадой клинических признаков: тромбоцитопения, микроангиопатическая гемолитическая анемия, поражение органов мишеней (почки, ЦНС, ЖКТ, сердечно-сосудистая система и др.)
- типичной морфологической картиной

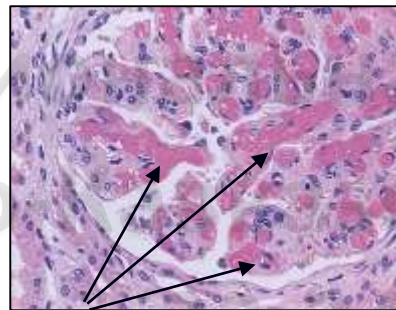


Морфологическая характеристика ТМА

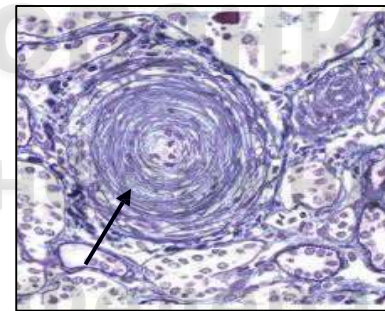
- В биоптатах пораженных органов - изменения артериол и капилляров: отек эндотелия, расширение субэндотелиального пространства с накоплением в нем рыхлого мембраноподобного материала
- Отсутствие признаков воспаления сосудистой стенки
- Тромбы в суженном просвете сосудов (не всегда)
- При хронической ТМА – симптом «луковичной шелухи», картина МПГН без свечения



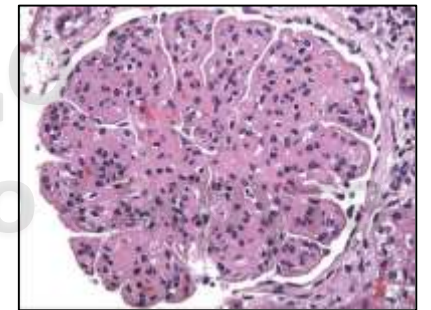
Эндотелиоз и мезангиолизис



Тромбы в капиллярах клубочков



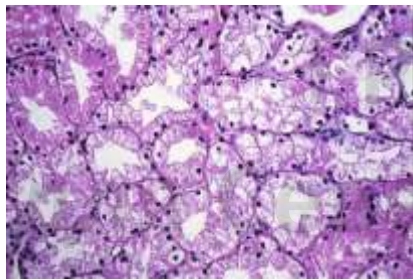
Феномен «луковичной шелухи»



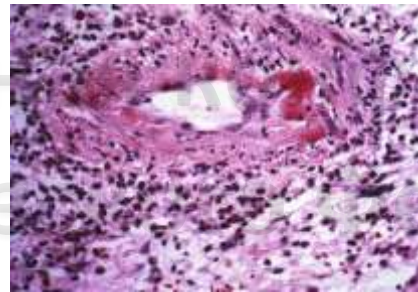
Картина МПГН без свечения (хроническая ТМА)

Диагностика ТМА ренального трансплантата

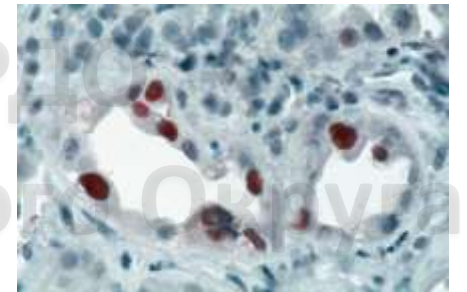
- Для подтверждения ТМА ренального трансплантата необходимо морфологическое исследование, однако нефробиопсия не всегда помогает установить этиологию ТМА
- В установлении причины ТМА биопсия полезна в тех случаях, когда в биоптате имеются признаки **еще какой-либо патологии, способной служить триггером или этиологическим фактором ТМА** (например, нефротоксичности ингибиторов кальцинейрина, гуморального отторжения, вирусного поражения и др.)
- Но и в этих случаях характер исходной предрасположенности пациента к ТМА (генетический или приобретенный) остается неясным, если до ТП не проводилась оценка системы комплемента



Острая нефротоксичность
ИКН (изометрическая
вакуолизация)



Острое гуморальное
отторжение с
фибриноидным
некрозом



Полиомавирусная
нефропатия трансплантата

Частота ТМА после трансплантации почки и ее влияние на исходы

- Данные USRDS, включено 15870 реципиентов РТ¹
- Общая частота ТМА – **5,6 : 1000 пациенто-лет**
- Летальность пациентов - 50% в течение 3 лет после выявления ТМА
- Выживаемость трансплантатов не анализировалась

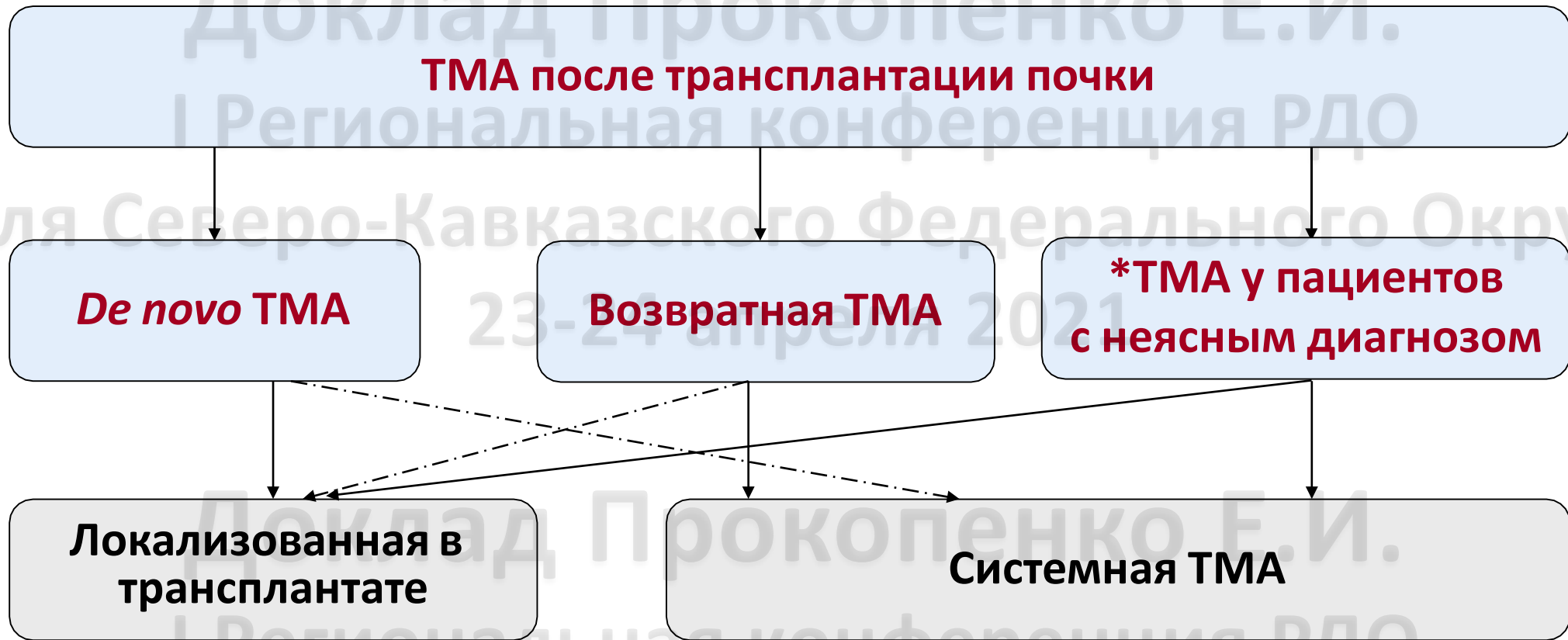


- Бразильское исследование, 1549 реципиентов²
- Частота *de novo* ТМА - **1,1%**
- 4-летняя выживаемость трансплантатов при ТМА – 43%, без ТМА – 85,6%, $p = 0,001$



1. Reynolds J.C. et al. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 42: 1058-1068.
2. Caires R.A. et al. *Transplant. Proc.* 2012; 44: 2388–2390.

Варианты ТМА после трансплантации почки

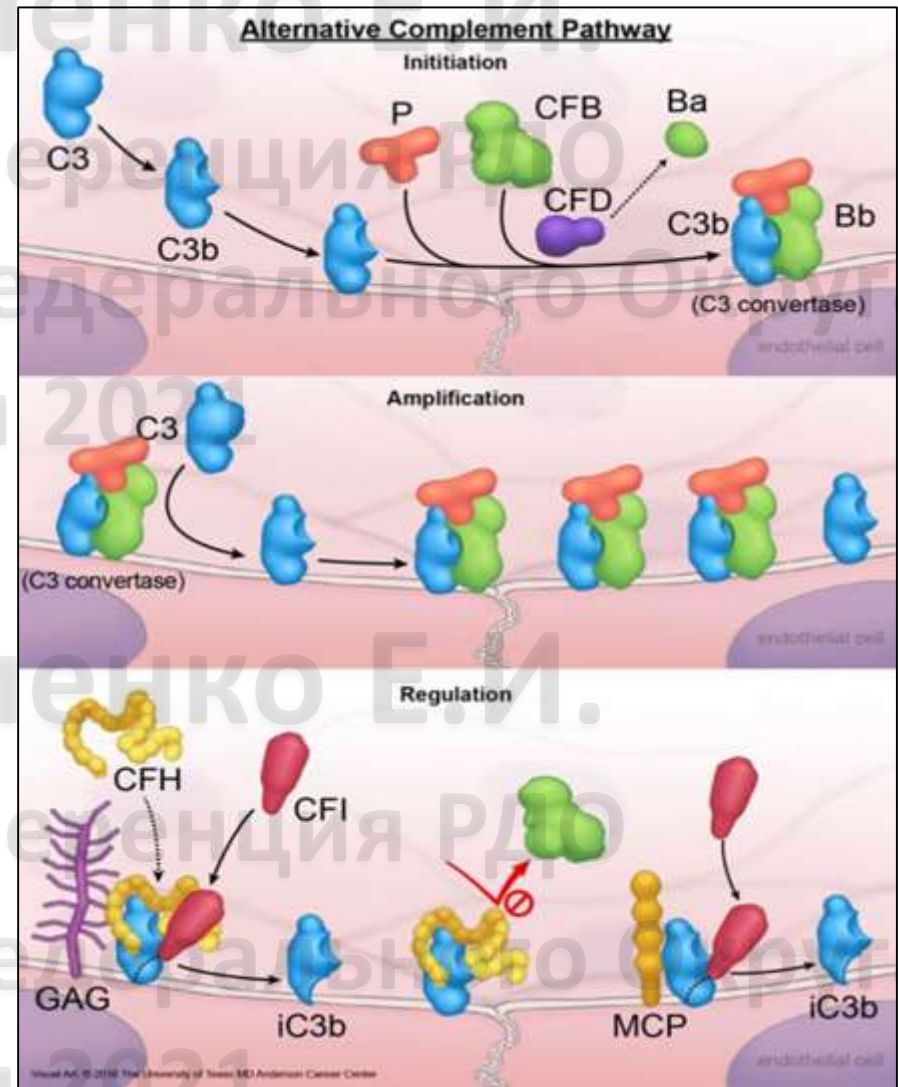
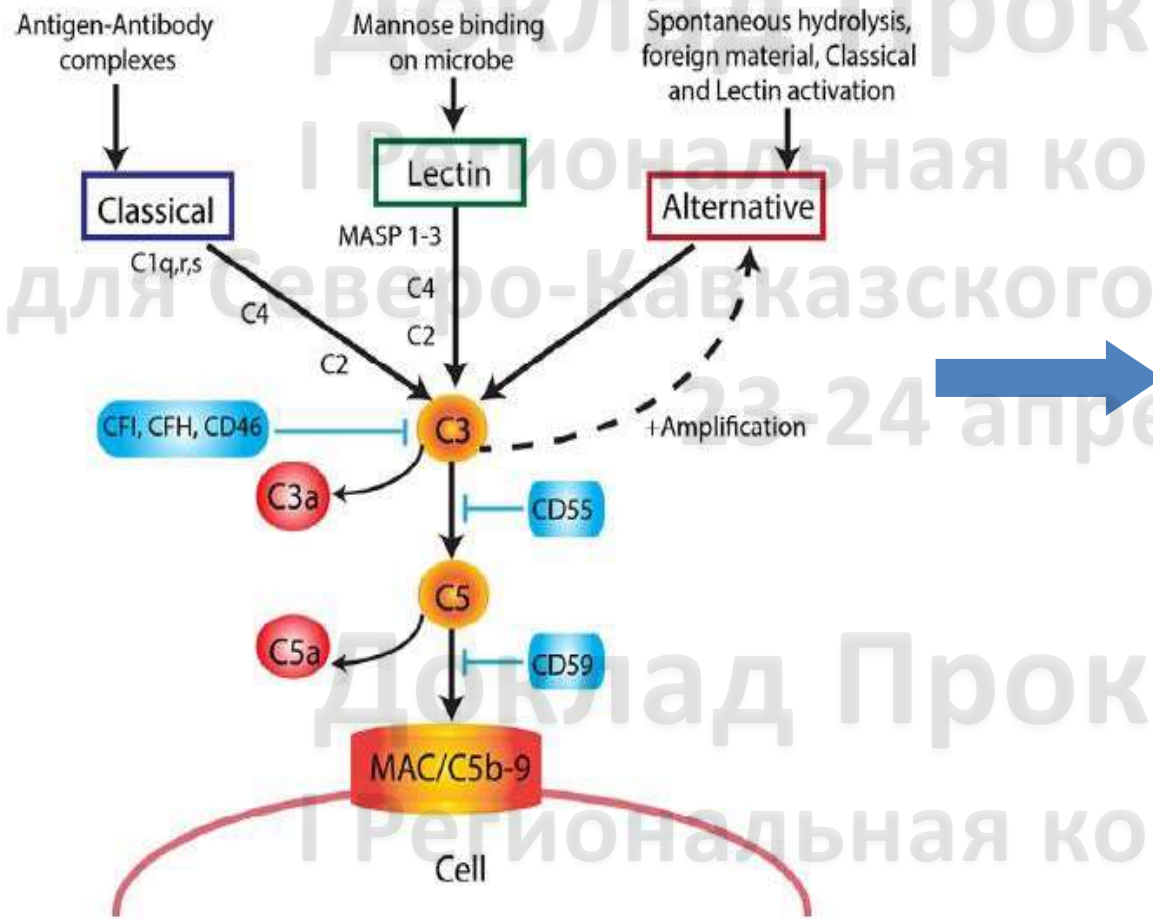


**Если пациенту не выполнялась биопсия нативной почки или он поступает сразу на диализ, причина терминальной ХПН нередко остается неясной. В этом случае после ТП крайне сложно дифференцировать de novo и возвратную ТМА*

После трансплантации почки происходит взаимодействие генетических факторов и множества комплемент-активирующих состояний (триггеров)



Пути активации комплемента и белки-регуляторы его активности



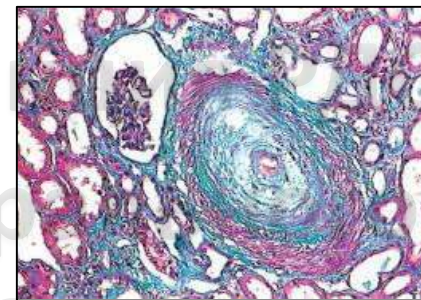
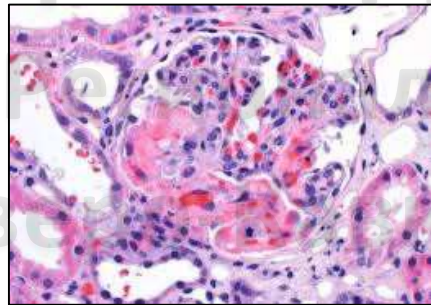
Анти-HLA антитела активируют комплемент в основном по классическому пути, но подключается и альтернативный путь активации

Что встречается чаще – возвратная или *de novo* TMA?

- *De novo* TMA обнаруживается почти в 10 раз чаще, чем возвратная TMA после трансплантации почки

- В исследовании с использованием базы USRDS было выявлено за 2 года 12 случаев возвратной TMA и 112 случаев *de novo* TMA

- Частота выявления *de novo* TMA значительно варьирует - от **1,1%** до **14%** всех случаев биопсии ренального трансплантата



Reynolds J.C. et al. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 42: 1058-1068.
Langer R.M. et al. *Transplantation.* 2002; 73: 756-760.
Garg N. et al. *Transplant. Rev. (Orlando)* 2018; 32: 58-68

Дифференциальный диагноз de novo ТМА и возвратного аГУС после трансплантации почки

| Признаки | ТМА de novo | Возврат аГУС |
|------------------------------------|---|----------------------------|
| Анамнез ГУС/ТМА | Нет | Да |
| Системное поражение | Нет (?) | Характерно |
| Тяжесть клинической картины | Умеренная | Выраженная |
| Начало | Постепенное (?) | Внезапное |
| Тяжесть гематологических симптомов | Легкие | Тяжелые |
| Триггеры | CNI, mTORi, инфекции, гумор. отторжение | Чаще нет (?) |
| Обратимость | Да (?) | Нет (потеря трансплантата) |

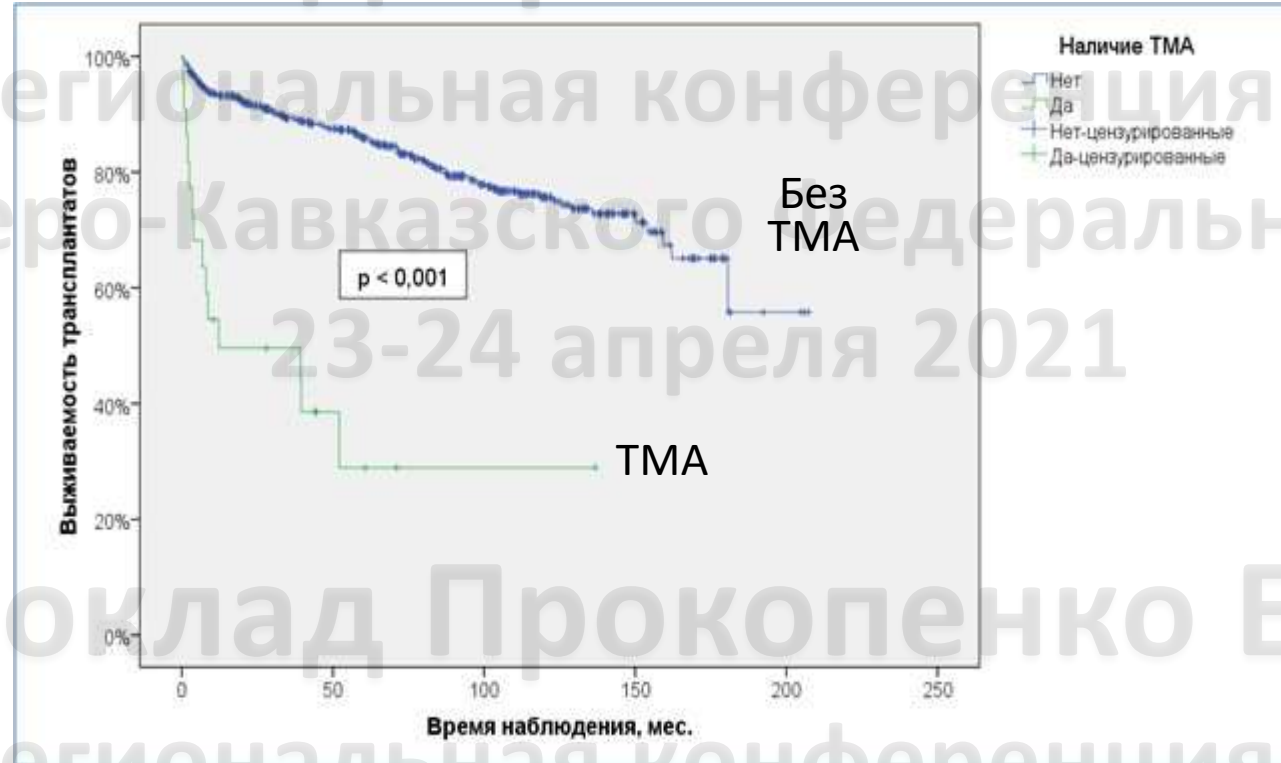
23-24 апреля 2021

Частота и характер ТМА после трансплантации почки (собственные данные)

- Анализ результатов **728** ТП от посмертных у **697** пациентов (2003-2019 гг)
- Мужчины - 57,4%, женщины – 42,6%
- Медиана возраста в момент ТП – 43,0 [33,8; 52,1] года
- Медиана продолжительности ЗПТ до ТП - 19,5 [9,2; 36,2] мес.
- До трансплантации: лечение ГД - 63,9% пациентов, ПД – 24,6%, ПД с переходом на ГД– 5,9%, ГД с переходом на ПД – 0,8%, до начала ЗПТ оперированы 4,8% больных
- Индукция антителами – 88,5% операций, без индукции – 11,5%
- Получали такролимус - 73,8%, ЦсА - 26,2% пациентов
- Медиана сроков наблюдения после ТП - 62,2 [19,9; 106,7] мес.
- **Частота ТМА – 4,4%** (32 эпизода у 32 пациентов), во всех случаях – *de novo*, в 100% случаев подтверждена морфологически

23-24 апреля 2021

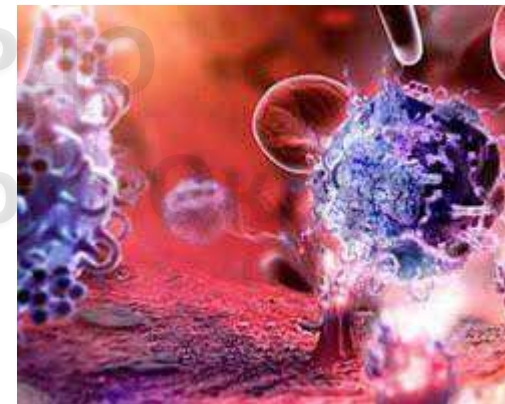
Негативное влияние ТМА на выживаемость трансплантата (собственные данные)



Кумулятивная выживаемость трансплантатов у пациентов без ТМА и с ТМА составила через 1 год после ТП 91% и 44% соответственно, через 5 лет – 68% и 25%, $p < 0,001$.

Причины *de novo* ТМА после трансплантации почки

- **Антитело-опосредованное (гуморальное) отторжение;**
- **Иммуносупрессивные препараты определенных классов: ингибиторы кальцинейрина (ИК) и mTOR-ингибиторы, по отдельности или при сочетанном применении;**
- Другие лекарственные препараты, например, анти-VEGF терапия, клопидогрел, оральные контрацептивы и др.;
- «Традиционные» посттрансплантационные вирусные инфекции, вызванные CMV, BKV, парвовирусом B19, HCV и др.;
- Новая вирусная инфекция – COVID-19?
- Генетические аномалии регуляции каскада комплемента;
- Трансформация С3-гломерулопатии, приведшей к терминальной ХПН, в посттрансплантационный аГУС;
- Наличие антифосфолипидных антител у реципиента;
- Беременность
- Онкологические осложнения после ТП, особенно с обширным метастазированием



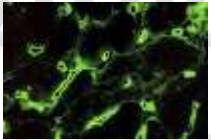
23-24 апреля 2021

Garg N. et al. Transplant. Rev. (Orlando) 2018; 32: 58-68

Rafat C. et al. Rev Med Interne. 2017;38(12): 833–9. doi: 10.1016/j.revmed.2017.07.005.

Abbas F. et al. World J Transplant. 2018;8(5):122-141. doi: 10.5500/wjt.v8.i5.122.

Связь ТМА и отторжения: экспрессии С4d на перитубулярных капиллярах ренального трансплантата

|  | ТМА+ | | ТМА- | | OR (95% CI) | p |
|---|------|------|------|-------|-----------------|------|
| | n | % | n | % | | |
| Для всех биопсий | | | | | | |
| C4d+ | 6 | 3,3 | 176 | 96,7 | 0,95 (0,4-2,3) | 0,92 |
| C4d- | 31 | 3,5 | 860 | 96,5 | | |
| Ранние (≤90 дней) | | | | | | |
| C4d+ | 5 | 11,9 | 38 | 88,1 | 3,84 (1,2-12,1) | 0,03 |
| C4d- | 9 | 3,4 | 255 | 96,6 | | |
| Поздние | | | | | | |
| C4d+ | 1 | 0,72 | 138 | 99,28 | 0,2 (0,03-1,5) | 0,09 |
| C4d- | 22 | 3,5 | 605 | 96,5 | | |

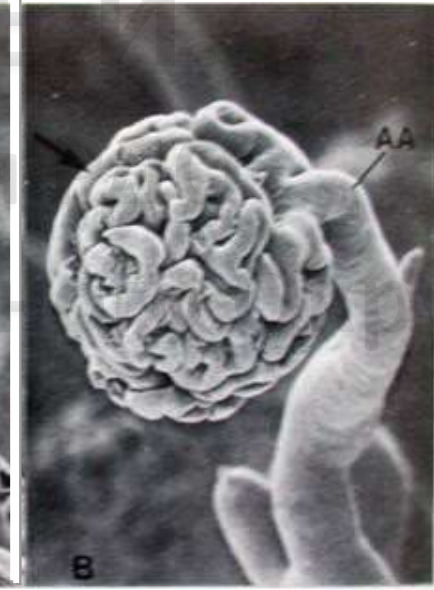
Свечение С4d на перитубулярных капиллярах является значимым фактором риска ранней ТМА. Потерь трансплантата было достоверно больше в группе ранней С4d +ТМА+, чем в группе С4d +ТМА-

Нефротоксичность ингибиторов кальциейрина

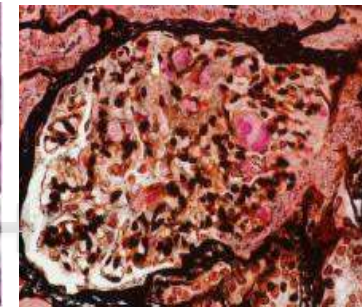
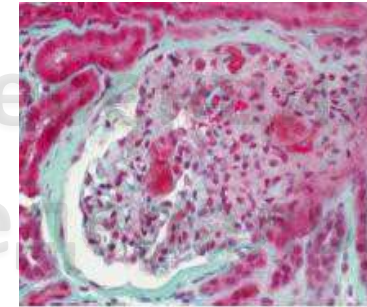
- Повышение продукции эндотелина, АТII, тромбоксана А2
- Снижение синтеза простаглицина, PGE2 и NO
- **Вазоконстрикция**
- **Некроз гладкомышечных клеток**
- **Регенерация/замещение гиалином**
- Повышение агрегации тромбоцитов
- Повышение коагуляционного потенциала
- Продукция эндотелием микрочастиц, активирующих комплемент по альтер. пути



Клубочек под действием CNI



Нормальный клубочек



TMA- особая форма токсичности CNI

Возможные механизмы ТМА, индуцированной лекарствами



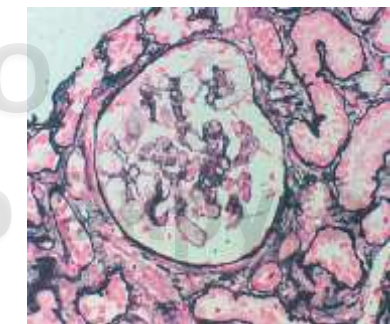
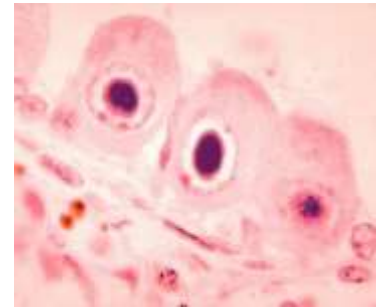
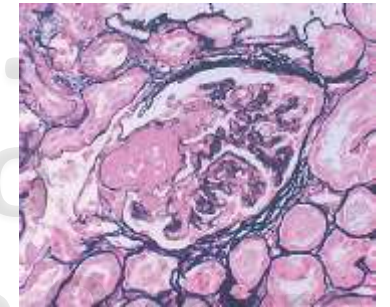
Причины и частота ТМА, индуцированной лекарствами

| Механизм ТМА | Препараты | Частота развития | Клиника | Лечение |
|--|---|---|---|--|
| Антитело-опосредованная, дозозависимая | Тиклопидин: антитела к ADAMTS13 Хинин: антитела к эндотелиальным клеткам | Тиклопидин: 1:5000 пролеченных пациентов (Япония) Хинин: 3,7% случаев ТМА в регистре ГУС-ТТП (США) | Почечная недостаточность, гепатотоксичность | При наличии антител к ADAMTS13: плазмаферез. Отмена препарата |
| Дозозависимое эндотелиальное повреждение | Такролимус, ЦсА, митомицин С, гемцитабин, бевацизумаб | Митомицин С: 2-10% Такролимус: 1-4,7% Гемцитабин: 0,4% среди пролеченных пациентов | Гепатотоксичность, клиника ГУС | Поддерживающее лечение, отмена препарата, применение экулизумаба off-label |

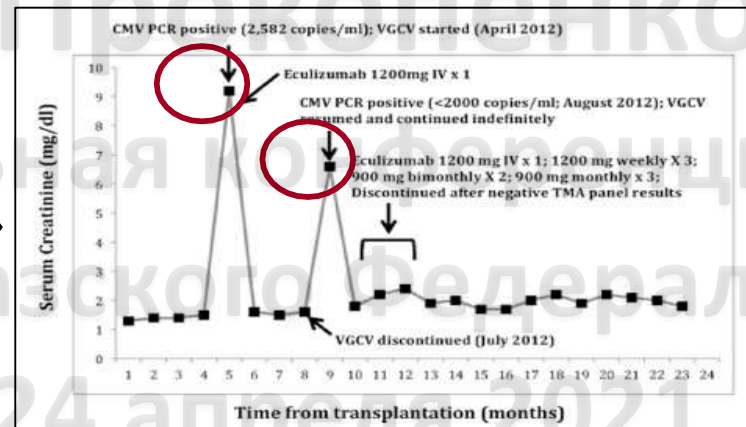
1. Scully M et al. *Br J Haematol* 2012; 158: 323–35. 2. Page EE et al. *Am J Kidney Dis* 2017; 70: 686–95. 3. Bennett CL et al. *Br J Haematol* 2013; 161: 896–8.
4. Pisoni R, Ruggenti P, Remuzzi G. *Drug Saf* 2001; 24: 491–501. 5. Grange S, Coppo P. *Nephrol Ther* 2017; 13 Suppl 1: 109–13

ТМА, индуцированная ЦМВ-инфекцией после ТП

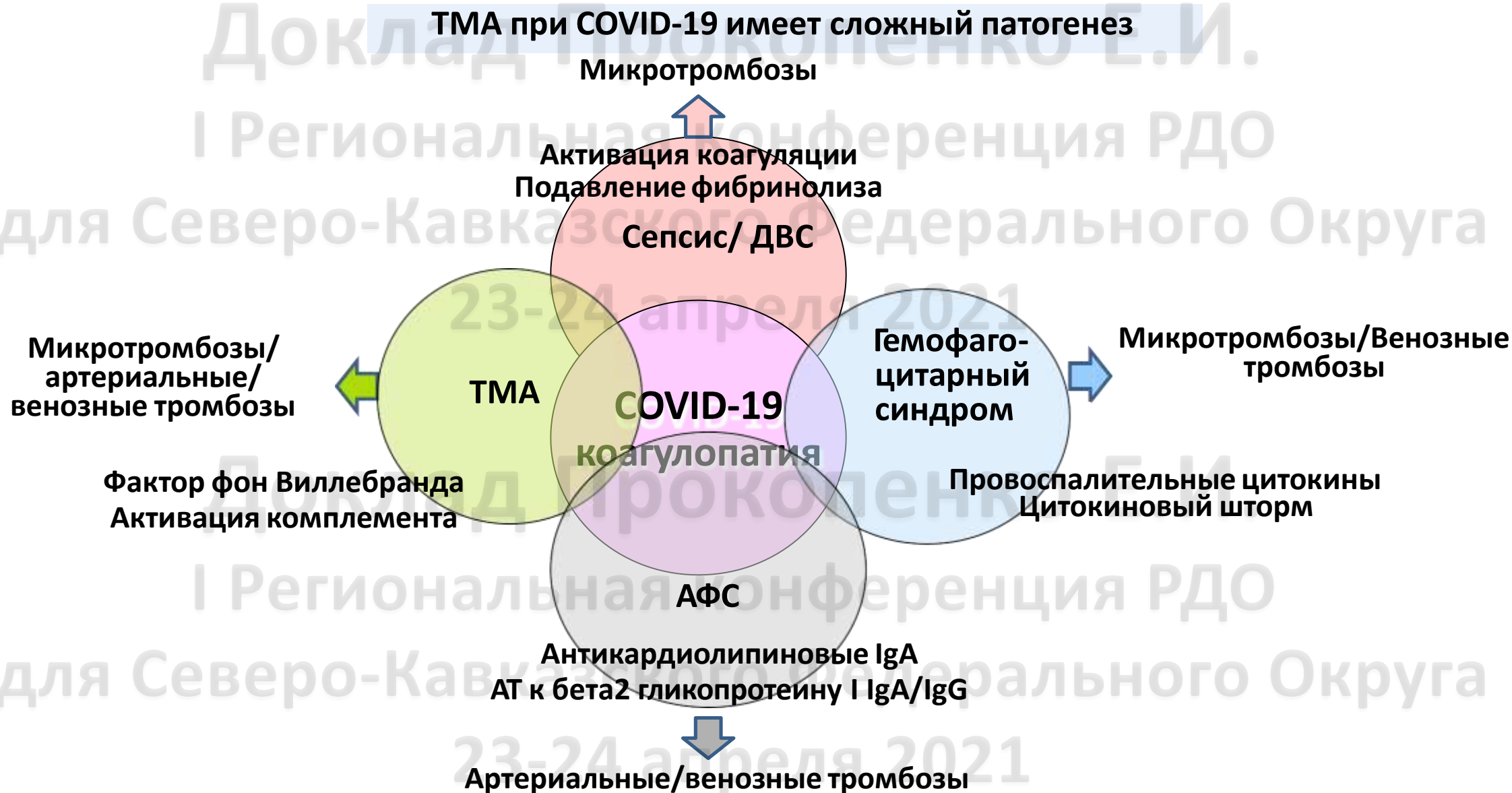
- Развитие в первые недели и месяцы после ТП (иногда через многие годы)
- Четкая связь по времени между активной репликацией вируса и развитием ТМА
- Разрешение ТМА на фоне противовирусной терапии (нередко в сочетании с плазмотерапией) после исчезновения ДНК ЦМВ из крови
- В некоторых случаях необходимо введение экулизумаба в сочетании с ЦМВ-специфическим противовирусным препаратом



Пики вирусной ЦМВ-нагрузки и пики сывороточного креатинина (косвенно характеризует активности ТМА) совпадают

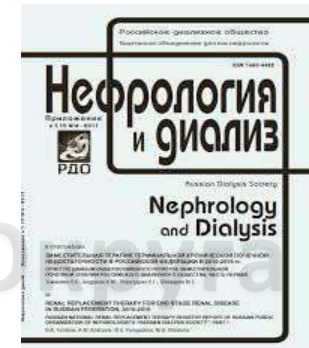


Особенности коагулопатии и ТМА при COVID-19

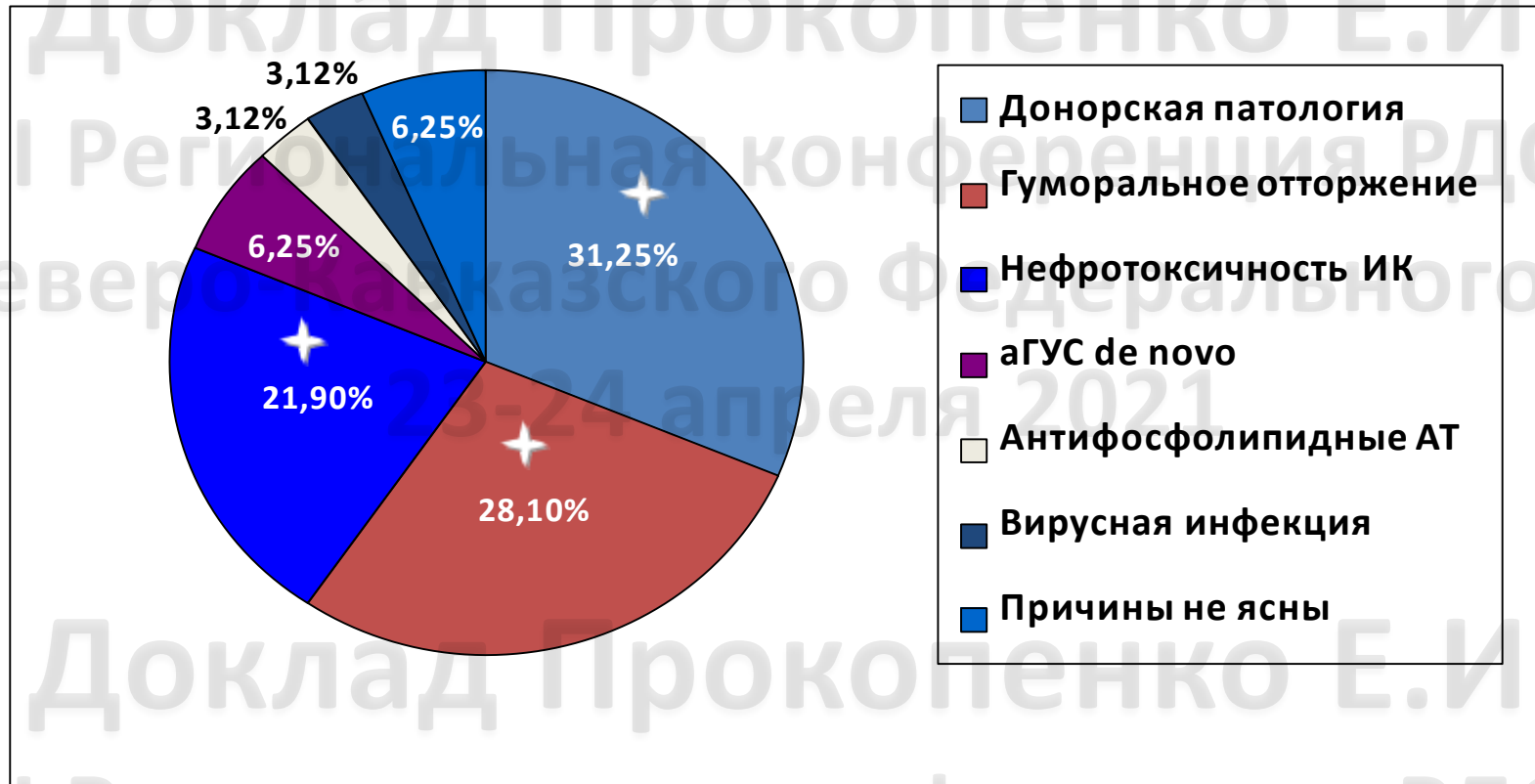


Частота COVID-19-ассоциированной ТМА ренального трансплантата пока точно не известна

- У пациентов с ОПП нативных почек, погибших от COVID-19, ТМА выявлена в **5%** случаев
- При выполнении прижизненных нефробиопсий пациентам с COVID-19 и ОПП и/или протеинурией (7 крупных сетевых клиник США, многоцентровое исследование), ТМА выявлена у **6 из 17 пациентов**, при этом в **1 из 3 случаев** биопсий ренального трансплантата обнаружена ТМА в сочетании с хроническим активным отторжением и ФСГС
- Требуются дальнейшие исследования и накопление клинических данных для понимания истинной частоты COVID-19-ассоциированной ТМА ренального трансплантата и возможностей ее лечения, в т.ч. – комPLEMENT-блокирующими препаратами

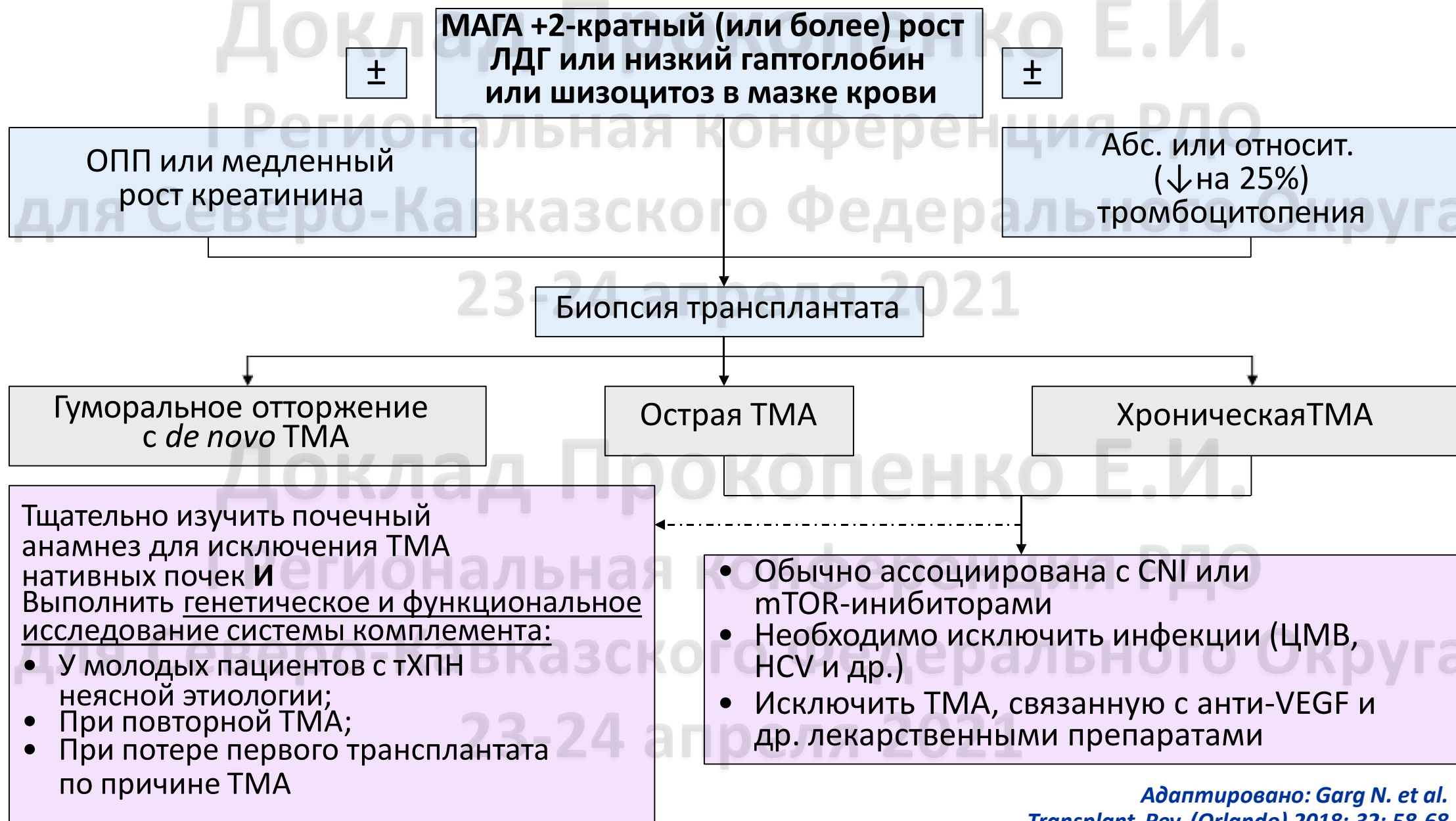


Структура ведущих причин ТМА после ТП (собственные данные)

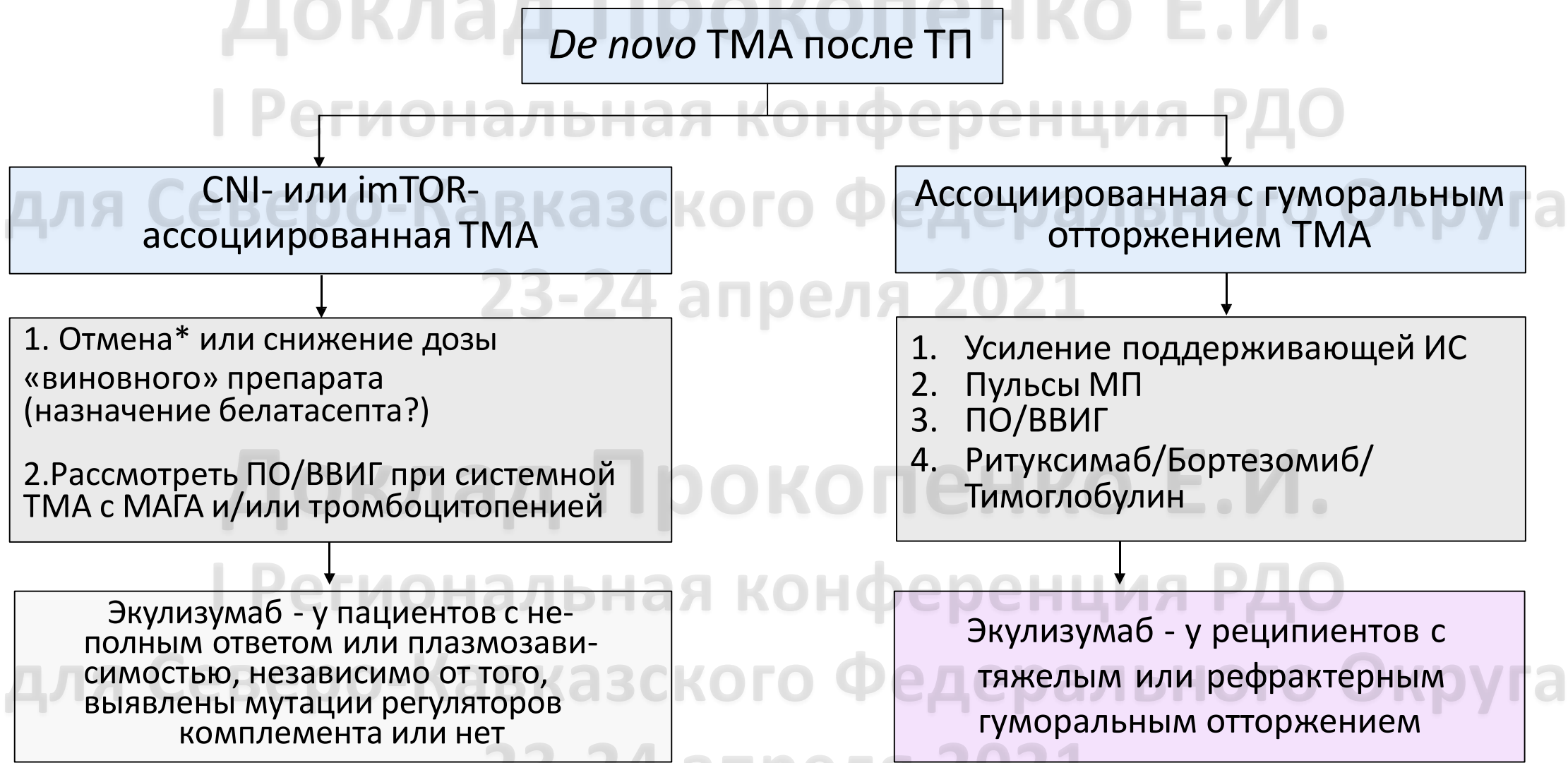


- Системная ТМА - 37,5%; локально-почечная – 62,5%
- В группе с ТМА 28,1% реципиентов имели **первично нефункционирующий ренальный трансплантат**
- Показатели почечной функции у доноров с выявленной впоследствии (уже в организме реципиента) ренальной ТМА во всех случаях не выходили за рамки допустимых для осуществления изъятия почек

Возможный алгоритм диагностики *de novo* ТМА после ТП



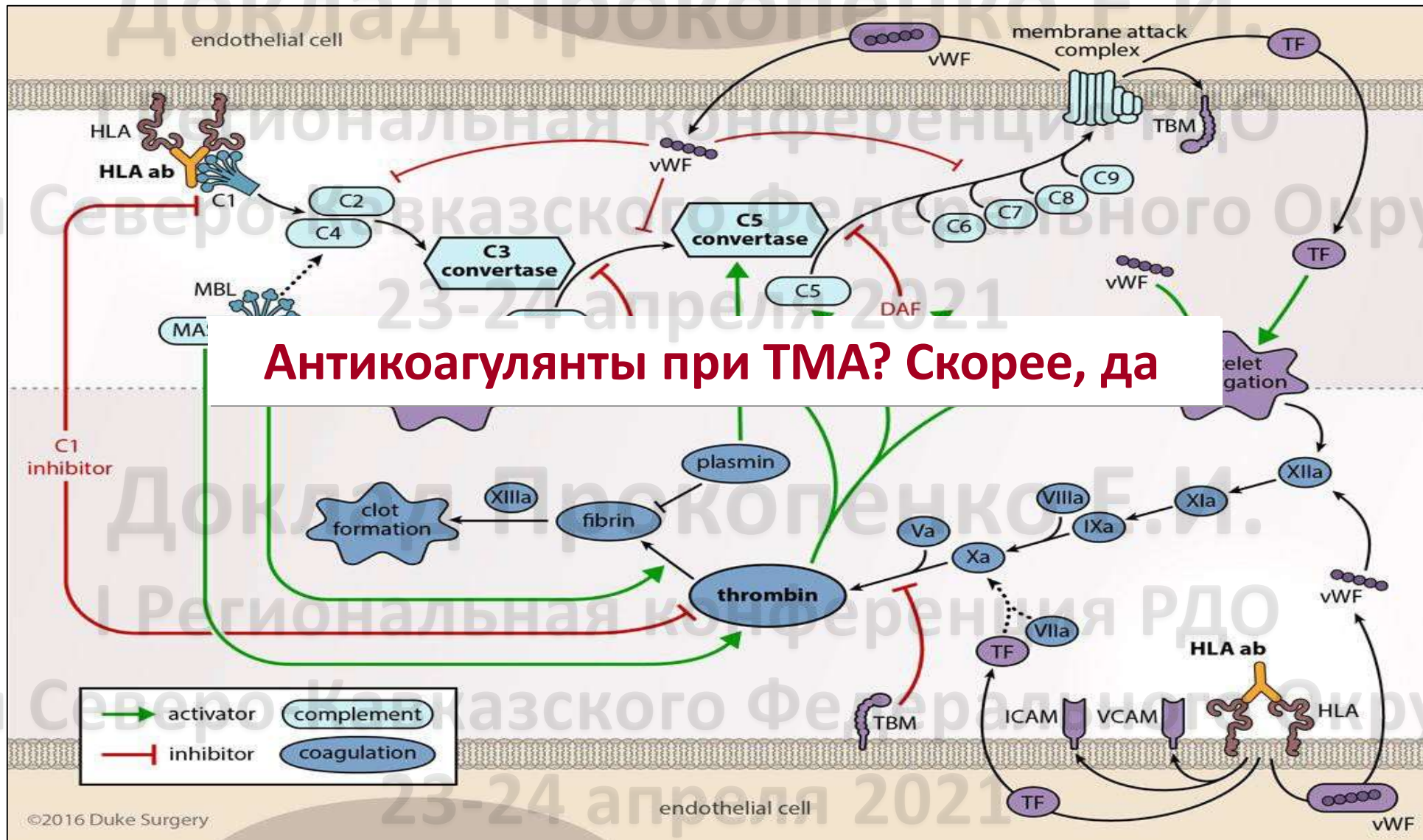
Возможный алгоритм лечения *de novo* ТМА после ТП



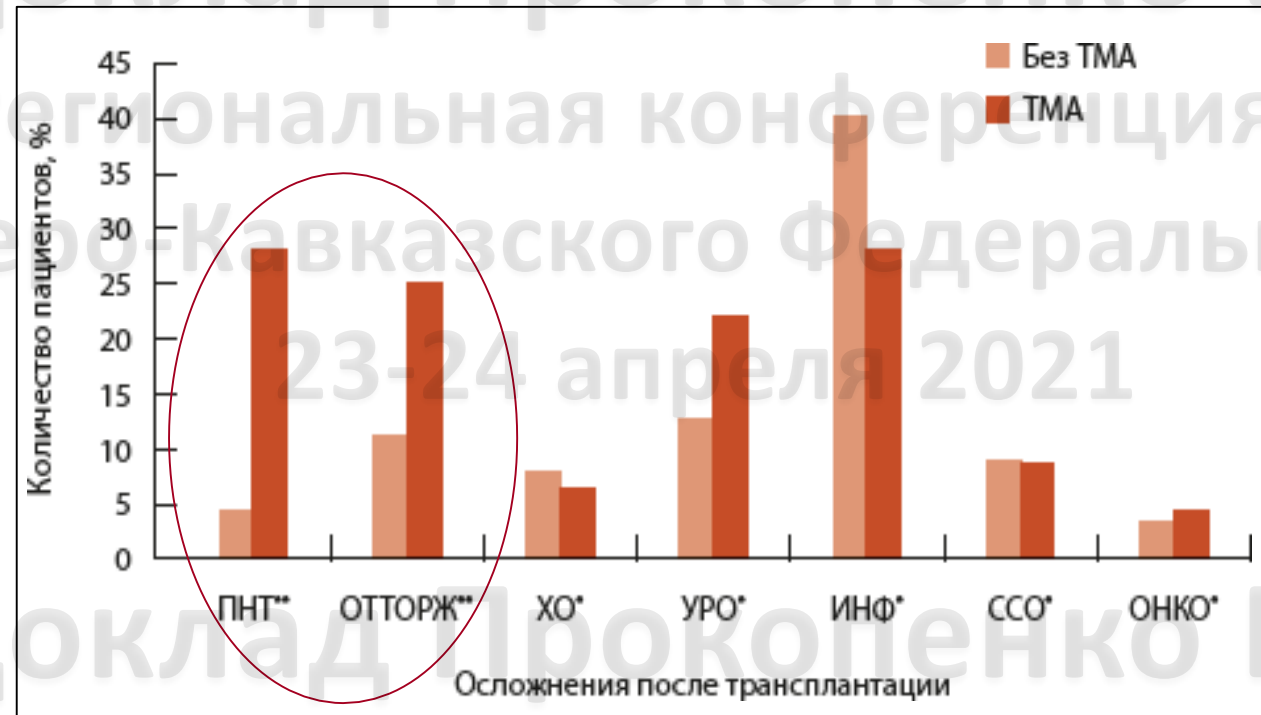
*Полная отмена СNI при недоступности белатасепта крайне нежелательна

Адаптировано: Garg N. et al.
Transplant. Rev. (Orlando) 2018; 32: 58-68

Взаимосвязи системы комплемента и системы свертывания у сенсibiliзованного реципиента



Характеристика послеоперационных осложнений у реципиентов ренального трансплантата с ТМА и без ТМА



ИНФ – инфекционные осложнения, ОНКО – онкологические осложнения, ОТТОРЖ – отторжение трансплантата, ПНТ – первично нефункционирующий трансплантат, ССО – сердечно-сосудистые осложнения, УРО – урологические осложнения, ХО – хирургические осложнения

* Различия между группами статистически не значимы

** Различия между группами статистически значимы

Исходы ТМА ренального трансплантата в зависимости от ее причины

| Исход ТМА | Донорская патология | Нефротоксичность ИК | Гуморальное отторжение | Другие причины | Всего |
|------------------------------------|---------------------|---------------------|------------------------|----------------|----------|
| Имеют функционирующий трансплантат | 3 (37,5) | 4 (50) | 1 (12,5) | 0 | 8 (100) |
| Вернулись на ЗПТ | 3 (20) | 2 (13,3) | 8 (53,3) | 2 (13,3) | 15 (100) |
| Имели ПНТ | 4 (44,4) | 1 (11,1) | 1 (11,1) | 3 (33,3) | 9 (100) |

ЗПТ – заместительная почечная терапия, ИК – ингибиторы кальциейрина, ПНТ – первично нефункционирующий трансплантат, ТМА – тромботическая микроангиопатия

Точный критерий Фишера 10,727; $p=0,068$

Другие причины: антифосфолипидный синдром, тяжелая вирусная инфекция и аГУС *de novo*

Исходы ТМА были более благоприятными при нефротоксичности ИК, наихудшими – при гуморальном отторжении, а также у пациентов с другими причинами, куда входили антифосфолипидный синдром, тяжелая герпесвирусная инфекция и атипичный ГУС *de novo*.

Клиническое наблюдение: пациентка Ф., 1962 г.р.

С детства страдала гематурией, затем присоединилась протеинурия, АГ и ХПН

Семейный анамнез: дед страдал глухотой, у отца и дяди по отцовской линии – глухота, АГ, почечная недостаточность, у младшей сестры пациентки – гематурический гломерулонефрит. У обоих сыновей отмечается гематурия.

Диагноз: Синдром Альпорта, аутосомно-доминантный вариант наследования

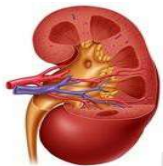
56 лет
(май 2018 г.)

Мочевина 36 ммоль/л,
креатинин 764 мкмоль/л

Начато лечение программным ГД

Осень 2018 г.

После обследования включена в лист ожидания трансплантации почки



26.03.2019 г - трансплантация почки от посмертного донора

Предсуществующие антитела – 0%, совместимость с донором по одному DR антигену, cross-math отр.

Иммуносупрессия: индукция базиликсимабом, такролимус, микофенолаты, преднизолон 20 мг/сут с постепенным снижением дозы

В раннем периоде диурез более 2 л/сут, снижение Кр.сыв. Концентрация такролимуса в крови C0 11 нг/мл

Клиническое наблюдение

4-5-е сут

Уменьшение диуреза, нарастание креатинина сыворотки



Возобновлены сеансы ГД

8-9-е сут

Выраженная общая слабость, рост ЛДГ до 950 ЕД/л, тромбоцитопения до $60-70^* 10^9/л$

ДНК ЦМВ -, ДНК (кровь)
вируса Эпштейна-Барр+



Ганцикловир в/в

8-е сут

Размеры трансплантата 130 x 68 x 60мм объем до 274 см.куб. с ровными и четкими контурами, паренхима средней эхогенности, дифференциация на слои смазана, толщина паренхимы 20-22мм, лоханка и чашечки не расширены, в мочеточнике лоцируется стент.

Почечная артерия имеет диаметр 4 мм(по цветовому потоку), в участках, доступных для визуализации, проходима, кровоток по типу затрудненной перфузии: Пиковая скорость кровотока по почечной артерии: $V_{ps} = 200 \text{ см/сек}$, $RI = 1$, Кровоток по междолевым, $V_{ps} - 15 \text{ см/сек}$, $RI=0,9$



13-е сут

Выполнена биопсия ренального трансплантата

Данные морфологического исследования трансплантата

Световая микроскопия:

Проведены окраски: Г-Э, ШИК-реакция, трихром по Массону,

В препарате 14 клубочков, один из них полностью склерозирован, еще в двух - сегментарный склероз капиллярных петель.

В части клубочков просвет капиллярных петель сужен за счет явлений эндотелиоза и небольшой эндокапиллярной пролиферации, в других клубочках - явления ишемии. В двух клубочках отмечается тромбоз приносящей артериолы и капиллярных петель в области сосудистого полюса.

Часть препарата представлена зонами ишемического инфаркта. В этой области отмечается диффузный некроз канальцевого эпителия с явлениями кариолизиса и отслойкой тубулоцитов от тубулярной базальной мембраны. В других участках – отек интерстиция, изменения канальцевого эпителия с его дистрофией, утратой щеточной каймы и расширением просвета канальцев.

Артерии – в препарате имеется одна артерия среднего калибра с практически полной обтурацией просвета за счет расширения субэндотелиального пространства с отложением в нем массивных депозитов фибрина и воспалительных клеток, без повреждения гладкомышечного слоя и явлений трансмурального/некротизирующего артериита. В артериях малого калибра просвет сосудов резко сужен за счет расширения субэндотелиального пространства, миоинтимальной пролиферации и мукоидного набухания и склероза интимы. В толще интимы определяются депозиты фибрина и воспалительные клетки. Имеется одна малая артерия с интралюминальным тромбозом.

Артериолы – инсудативные изменения.

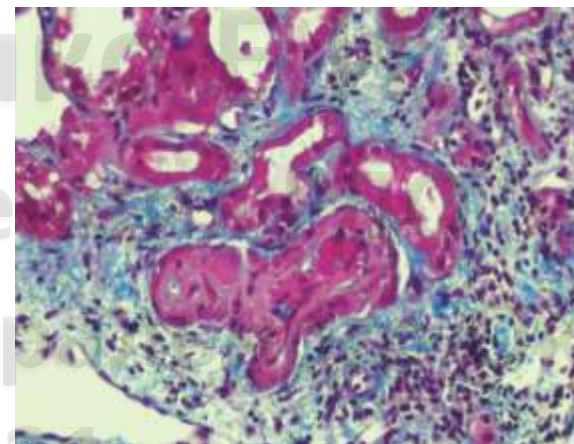
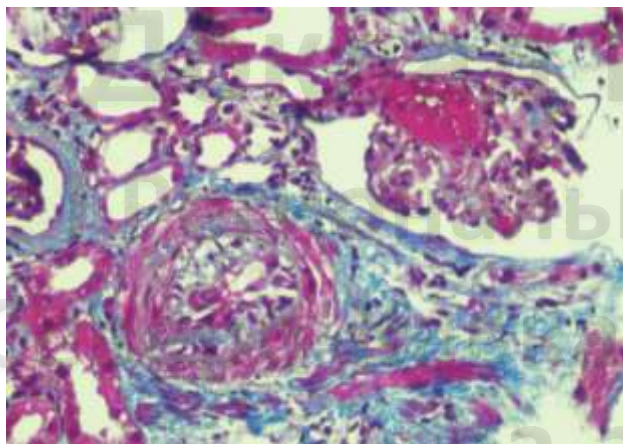
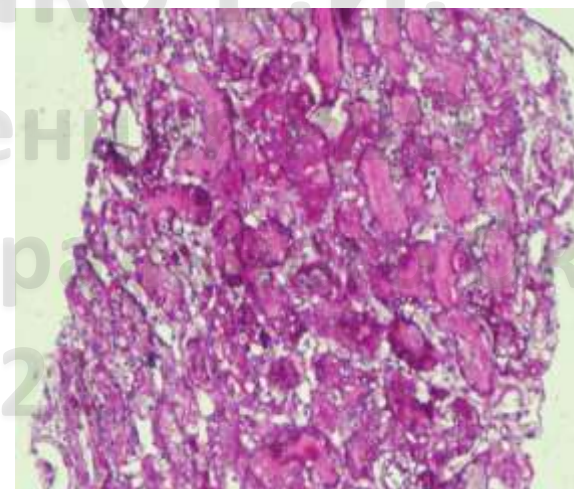
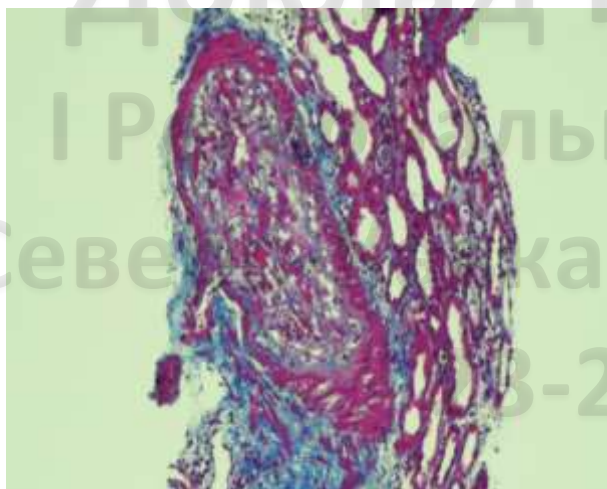
Иммунофлюоресценция (БП 22011-018): IgG - негативно, IgA - - негативно, IgM - негативно

C3 – негативно, C4d- негативно

Заключение: Тромботическая микроангиопатия трансплантата с зонами ишемического инфаркта почки.

Комментарии: Учитывая наличие эндокапиллярной пролиферации и воспалительных клеток в субэндотелиальном пространстве **нельзя полностью исключить сосудистое отторжение как причину ТМА.**

Клиническое наблюдение : данные морфологического исследования ренального трансплантата



Клиническое наблюдение

Лечение: 3 сеанса ПА с пульсами МП по 500 мг, введение в/в иммуноглобулина 0,6 г/кг, ритуксимаб 400 мг, надропарин 0,3 мл /сут п/к, ганцикловир в/в



Восстановление функции трансплантата, нормализация уровня ЛДГ

06.05.2019

Выписана на амбулаторное лечение с уровнем креатинина 120 мкмоль/л

26.05.2019

Нарастание креатинина сыворотки до 200 мкмоль/л



Госпитализация

УЗИ ренального трансплантата: лимфоцеле крупных размеров. Кровоток сохранен



Оперативное лечение: внутреннее дренирование лимфоцеле

Июнь 2019 –
апрель 2021

Креатинин сыворотки 120-134 мкмоль/л, суточная протеинурия до 0,4-0,5 г,
C0 такролимуса 6-8 нг/мл

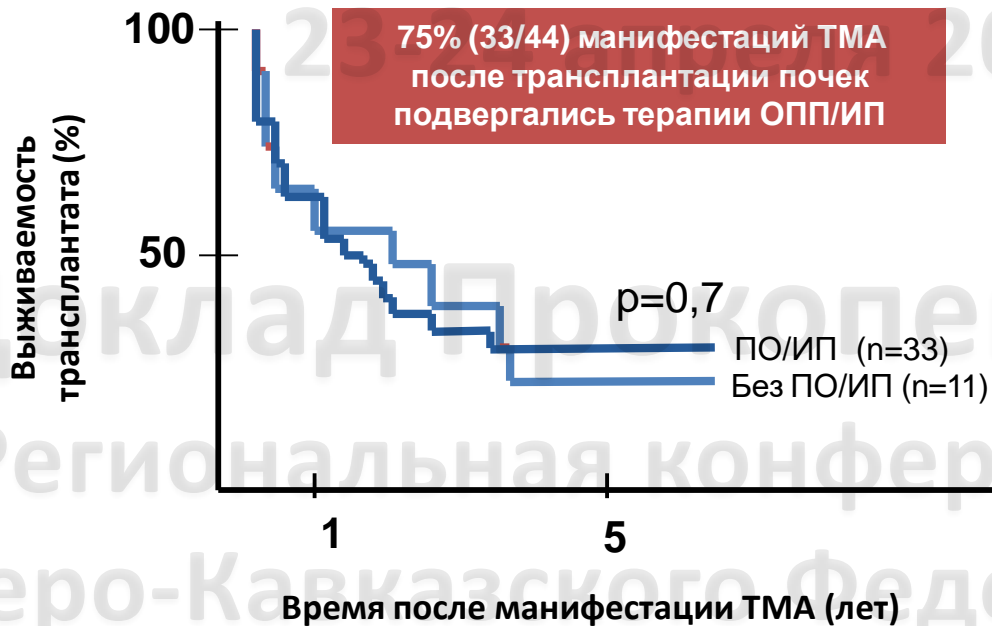
Причины возвратной ТМА после трансплантации почки

- Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС);
- Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура;
- Системная склеродермия;
- Системная красная волчанка;
- Антифосфолипидный синдром, первичный или вторичный (после трансплантации может протекать в форме катастрофического АФС)

Наиболее частой причиной возвратной ТМА (хотя и не самой частой - ТМА трансплантата в целом) является атипичный ГУС - редкое заболевание, связанное с неконтролируемой активацией системы комплемента по альтернативному пути на клеточной поверхности

Плазмообмен/инфузии свжезамороженной плазмы не влияют достоверно на выживаемость ренального трансплантата (ретроспективный анализ французского регистра)

Не было зафиксировано улучшения выживаемости трансплантата у пациентов с аГУС после трансплантации почки, несмотря на ПО/ИП (n = 44)



Риск рецидива аГУС после ТП в зависимости от генетической аномалии

| Ген, подвергшийся мутации | Локализация фактора | Функциональное воздействие на кодируемый белок | Частота мутации при аГУС, % | Частота возврата после ТП, % |
|---|---------------------|--|---|------------------------------|
| <i>CFH</i> | Плазма | Потеря функции | 20-30 | 70-90 |
| <i>CFI</i> | Плазма | Потеря функции | 2-12 | 45-80 |
| <i>CFB</i> | Плазма | Усиление функции | 1-2 | 100 |
| <i>C3</i> | Плазма | Усиление функции | 5-10 | 40-70 |
| <i>MCP</i> | Мембрана | Потеря функции | 10-15 | 15-20 |
| <i>THBD</i> | Мембрана | Потеря функции | 5 | 1 случай |
| Гомозиготная делеция <i>CFHR1</i> (3%-8%) | Циркуляция | Не определено | 14-23 (> 90% у пациентов с антителами к фактору H) | Нет данных |

Профилактика или наблюдение и лечение развившегося рецидива аГУС?

Доклад Прокопенко Е.И.

- В настоящее время рекомендуется **профилактика рецидива аГУС после трансплантации почки в группах высокого и среднего риска**
- Риск рецидива определяется на основании:
 - данных генетического тестирования,
 - данных определения в динамике антител к фактору H (при антительном аГУС)
 - семейного анамнеза
 - клинического течения болезни (наличие рецидивов аГУС у пациента или его родственников)

Доклад Прокопенко Е.И.
I Региональная конференция РДО
для Северо-Кавказского Федерального Округа

23-24 апреля 2021



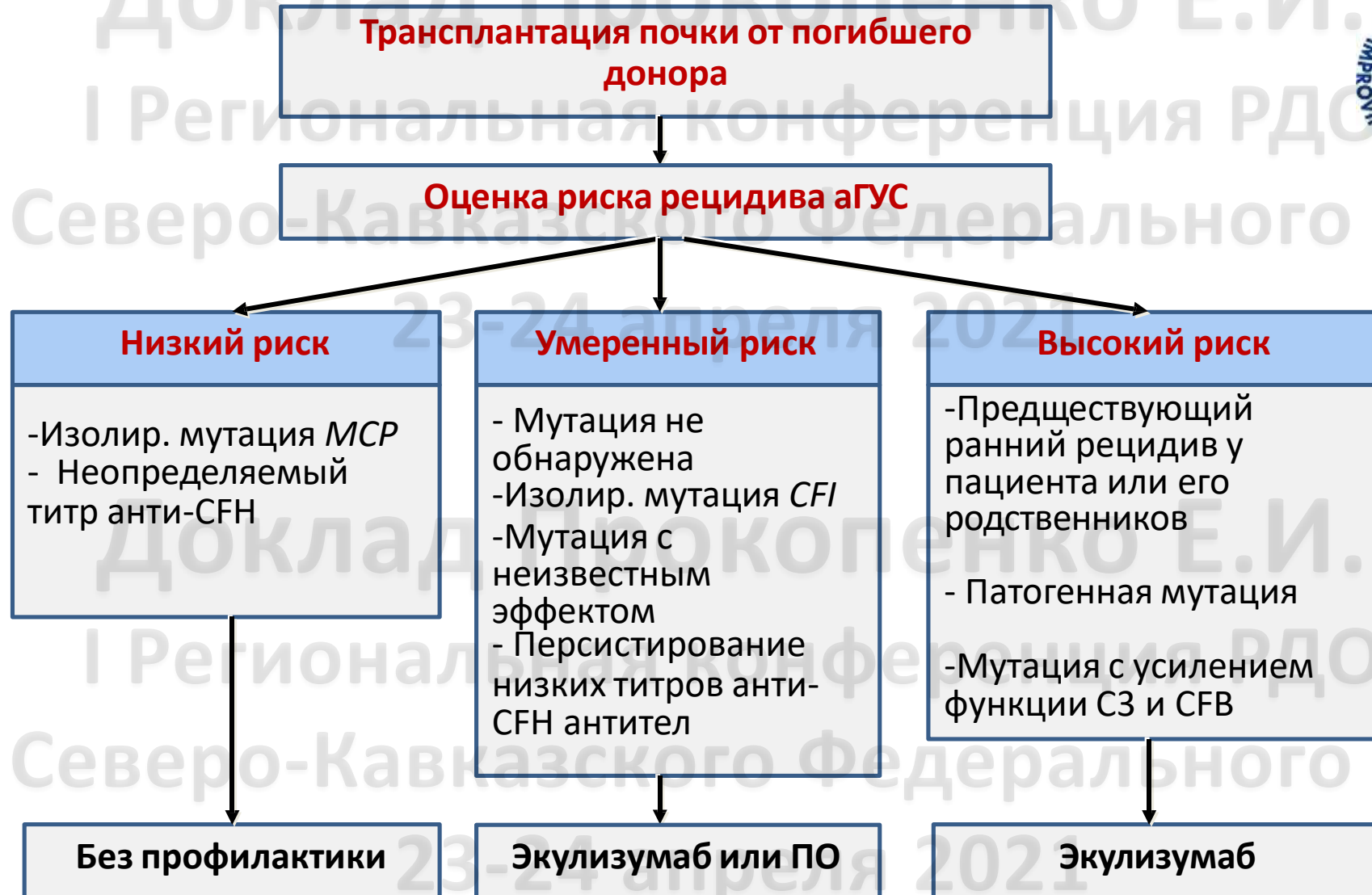
Article

Outcomes of Kidney Transplant Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Treated with Eculizumab: A Systematic Review and Meta-Analysis

Maria L. Gonzalez Suarez ^{1,*}, Charat Thongprayoon ², Michael A. Mao ³, Napat Leeaphorn ⁴, Tarun Bathini ⁵ and Wisit Cheungpasitporn ¹

- В анализ включены 18 статей (13 когортных исследований и 5 серий случаев), содержащие данные о 380 взрослых реципиентах РТ с аГУС, со средними сроками наблюдения после операции от 4 до 72 мес.
- При профилактическом применении экулизумаба частота рецидивов ТМА – **6,3%**, частота потерь почечного трансплантата из-за ТМА – **5,5%**
- При использовании экулизумаба для лечения развившегося рецидива ТМА частота потерь трансплантата составила **22,5%**

Стратегия профилактики при ТП у пациента с аГУС основывается на оценке риска рецидива



Группы риска развития рецидива аГУС и длительность терапии экулизумабом после ТП

| Риск развития рецидива | Фактор риска | Длительность терапии экулизумабом |
|------------------------|---|--|
| Высокий | Мутации CFH, CFB, C3, CFH/CFHR1-5, рецидивы аГУС в анамнезе, семейная форма аГУС | В течение всего срока функционирования трансплантата |
| Средний | Изолир. мутации CFI, <u>мутации с неизученными эффектами,</u> <u>неидентифицированные мутации,</u> <u>персистирующие низкие титры</u> антиFH-антител | Через 12 мес. после ТП может быть предпринята контролируемая попытка отмены* |
| Низкий | Изолир. мутации MCP, нулевые титры анти FH-антител в течение длительного времени | После ТП можно не проводить спец. профилактики экулизумабом |

* в отсутствие даже субклинических рецидивов

Принципы ведения реципиента ренального трансплантата с аГУС

1. **Необходима таргетная профилактика в группах риска**
2. Требуется индукция иммуносупрессии
3. **Предлагается избегать токсических уровней ингибиторов кальциейрина; избегать использования ингибиторов mTOR**
4. Использование других иммуносупрессантов - в соответствии с протоколом Центра трансплантации
5. Предлагается использование статинов (защита эндотелия)
6. Строгая коррекция АД (не допускать высокого уровня)
7. Профилактика ЦМВ-инфекции во всех группах риска
8. Завершение вакцинации до включения в «Лист ожидания»
9. Не выполнять АВО-несовместимые трансплантации и избегать трансплантации при наличии донор-специфических анти-HLA антител
10. Не использовать орган от родственного донора, если он имеет ту же мутацию, что и потенциальный реципиент, либо если мутации не выявлены у донора и реципиента либо если были семейные случаи аГУС



Режим защиты эндотелия!

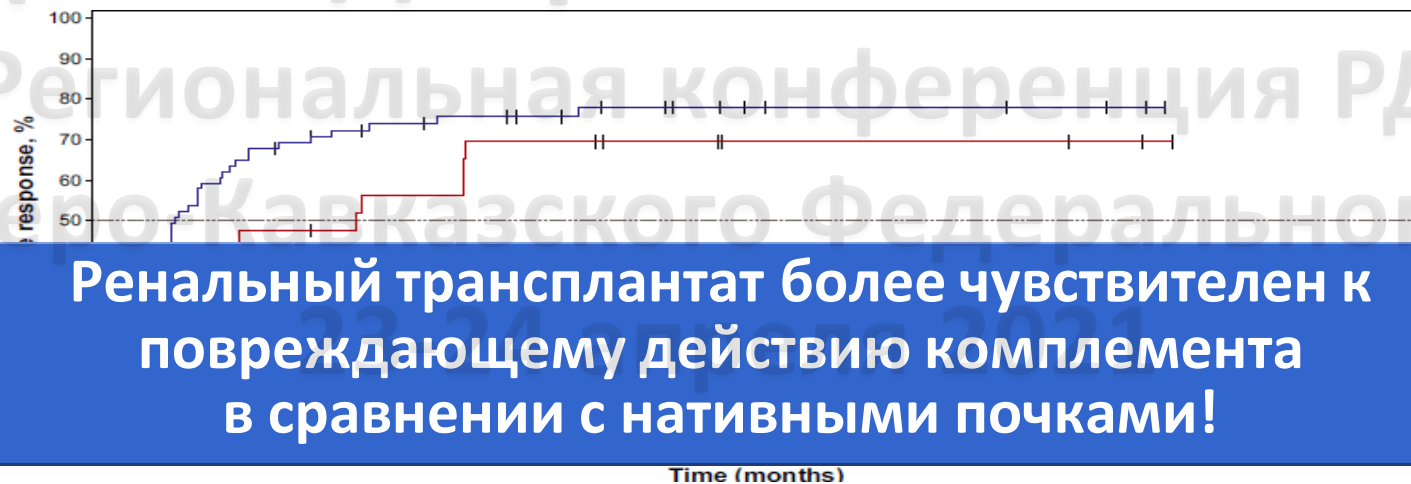


Сравнение времени полного и гематологического ответа ТМА на экулизумаб пациентов с нативными почками и реципиентов РТ с аГУС

Доклад Прокопенко Е.И.

I Региональная конференция РДО

для Северо-Кавказского Федерального Округа



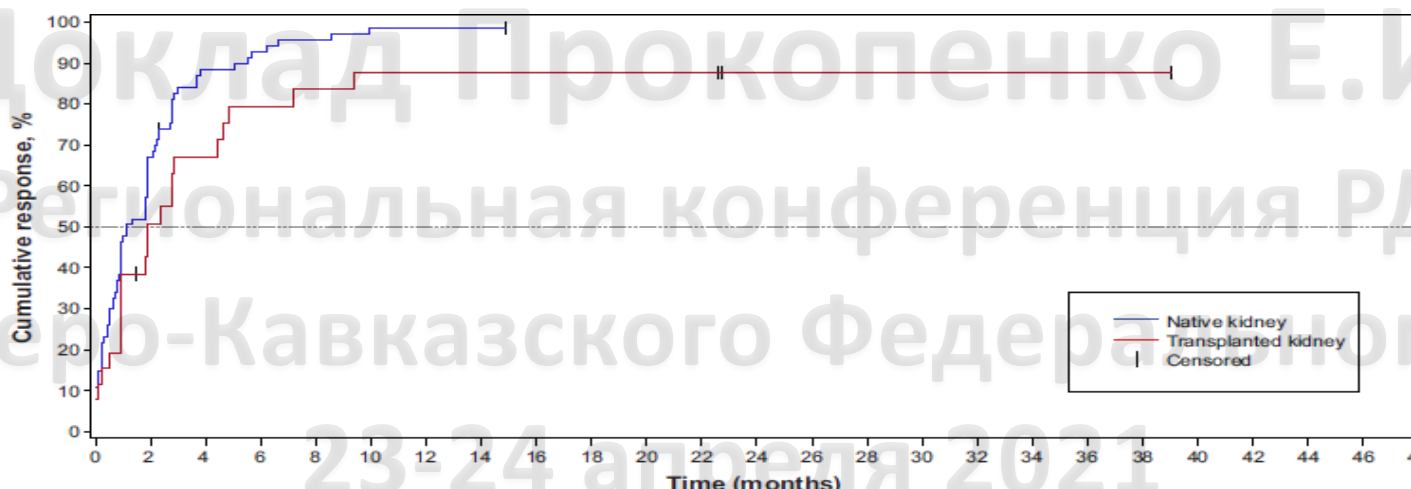
Ренальный трансплантат более чувствителен к повреждающему действию комплемента в сравнении с нативными почками!

Time (months)
Время полного ответа ТМА

Доклад Прокопенко Е.И.

I Региональная конференция РДО

для Северо-Кавказского Федерального Округа



Time (months)
Время гематологического ответа ТМА

Заключение

- ТМА трансплантированной почки – клиничко-морфологический феномен, имеющий **многообразные причины**, и развивающийся *de novo* или как возвратная патология
- ТМА оказывает **выраженное негативное влияние на выживаемость** реципиентов и ренальных трансплантатов
- Наиболее частыми причинами *de novo* ТМА являются **токсичность ИК и антитело-опосредованное отторжение трансплантата**, а возвратной ТМА – **рецидив аГУС**
- Для лечения *de novo* ТМА применяется устранение причины ее развития (снижение экспозиции ИК, лечение вирусной инфекции, отторжения и т.д.), проведение ПО с введением ВВИГ, а также введение антикоагулянтов, в отдельных случаях – блокада комплемента
- В профилактике и лечении возвратного аГУС после ТП препаратом первой линии является экулизумаб

23-24 апреля 2021